

Institut für Pathologie der Universität Zürich
(Prof. Chr. Hedinger, J. R. Rüttner)
Arbeit unter Leitung von Dr. J. Schneider

**Die thrombotische Endokarditis
und ihre Beziehung zur
disseminierten intravasalen Gerinnung**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
PATRICK SCHERRER
von Egnach TG

Genehmigt auf Antrag von
Prof. Chr. Hedinger

Zürich 1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507210_0089

Institut für Pathologie der Universität Zürich
(Prof. Chr. Hedinger, J. R. Rüttner)
Arbeit unter Leitung von Dr. J. Schneider

**Die thrombotische Endokarditis
und ihre Beziehung zur
disseminierten intravasalen Gerinnung**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
PATRICK SCHERRER
von Egnach TG

Genehmigt auf Antrag von
Prof. Chr. Hedinger

Zürich 1978



Schwabe & Co. AG · Verlag · Basel



Sonderabdruck aus der
Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
108. Jahrgang 1978, Nr. 20, Seite 744-750

Zusammenfassung. Unter 6275 Autopsien des Instituts für Pathologie der Universität Zürich (1973–1976) fanden wir 47 histologisch gesicherte Fälle von thrombotischer Endokarditis. Bei 30 dieser 47 Patienten bestanden Malignome, vor allem Karzinome des Gastrointestinaltraktes. 12 Patienten sind an arteriellen Embolien, vorwiegend im Zentralnervensystem, gestorben, ohne dass die Klappenveränderungen klinisch erkannt worden waren. Histologisch konnten wir bei ebenfalls 30 Patienten neben der thrombotischen Endokarditis eine disseminierte intravasale Gerinnung nachweisen. Karzinombefallene Patienten mit thrombotischer Endokarditis wiesen Mikrothromben signifikant häufiger auf als die einer Vergleichsgruppe mit Karzinomen ohne thrombotische Endokarditis. Diese Resultate bestätigen, dass thrombotische Endokarditis und disseminierte intravasale Gerinnung wahrscheinlich eine gemeinsame Grundlage haben: die Hyperkoagulabilität.

Summary. 6275 autopsies performed at the Institute of Pathology of the University of Zurich in the period 1973–1976 included 47 microscopically verified cases of thrombotic endocarditis. Thirty of these patients harboured a neoplasm, most often of the gastro-intestinal tract. Twelve died from arterial emboli, particularly to the central nervous system, although valvular disease of the heart was not manifest clinically. The association of thrombotic endocarditis and histologic evidence of disseminated intravascular coagulation was seen in a different group of 30 cases. Patients with carcinomas and thrombotic endocarditis exhibited microthrombi to a significantly higher degree than a comparable control group with carcinomas but without thrombotic endocarditis. These results confirm that hypercoagulability may well be the denominator common to both thrombotic endocarditis and disseminated intravascular coagulation.

Die Form der Endokarditis, mit der wir uns hier befassen, finden wir im Schrifttum unter verschiedensten Bezeichnungen [6]. Anfang des 20. Jahrhunderts wird sie als Endocarditis verrucosa simplex zusammen mit der atypischen verrukösen Endokarditis Libman-Sacks zu den «indeterminate endocardites» gezählt [17]. Für STAEHLIN und RÜTTNER [25] bestehen 1957 weder makroskopische noch histologische Anhaltspunkte, die diese beiden Formen unterscheiden. 1936 verwenden GROSS und FRIEDBERG [14] erstmals die Bezeichnung «nonbacterial thrombotic endocarditis». ALLEN und SIROTA [2] wollen 1944 mit dem Begriff «verruköse degenerative Endokardose» ausdrücken, dass entzündliche Veränderungen fehlen. Diese Bezeichnung ist wohl konsequent, setzte sich aber nicht durch. Geläufiger sind andere Benennungen, wie paraneoplastische Endokarditis, Endocarditis cachectica, terminalis oder marantica, obschon sie auf einen Zusammenhang hinweisen, der lange nicht in jedem Fall besteht. Wir wählen den Begriff «thrombotische Endokarditis» (TE im Text), weil er uns unter den geläufigsten am zutreffendsten erscheint.

Diese heterogene Nomenklatur zeigt eindrücklich, dass verschiedene Hypothesen bezüglich der Ursache der TE geäußert worden sind: Für BÖHMIG und KLEIN [6] könnte der Eiweisszerfall bei kachektischen Patienten, für ALLEN und SIROTA [2] hingegen degenerative Veränderungen des Klappengewebes eine TE auslösen. VON ALBERTINI [1] vertrat die Ansicht, dass Mikroorganismen auch den abakteriellen Endokarditiden zugrundeliegen, wobei die Virulenz des Erregers schwach und die Abwehrreaktion des Patienten stark wären. ANGRIST et al. [3] konnten tierexperimentell durch einen Stress eine TE erzeugen. Heute wird jedoch meist angenommen, dass eine Hyperkoagulabilität die Grundlage der TE ist, wobei unter anderen Faktoren die malignen Tumoren und der Schock eine wesentliche Rolle spielen [7, 13, 15, 18, 21, 23, 24]. Diese Hypothese wird in einem weiteren Abschnitt diskutiert.

Makroskopisch besteht die TE aus warzigen bis polypösen Auflagerungen am Schliessungsrand der Segel- oder Taschenklappen. Histologisch entspricht die Auflagerung Fibrin zusammen mit Thrombozytenaggregaten. Das Klappengewebe ist reizlos. Ist die Auflagerung älter, so wird sie von der Basis her organisiert (Abb. 1). Lange betrachtete man diese Klappenveränderung als bedeutungslose Begleiterscheinung im Endstadium auszehrender Krankheiten [6]. Aber bereits 1957 berichteten McDONALD und ROBBINS [18] über embolische Komplikationen. Die Folgen dieser Embolien werden oft erkannt, aber nur ausnahmsweise richtig gedeutet [10, 12]. Das folgende Beispiel illustriert diese Tatsache eindrücklich:

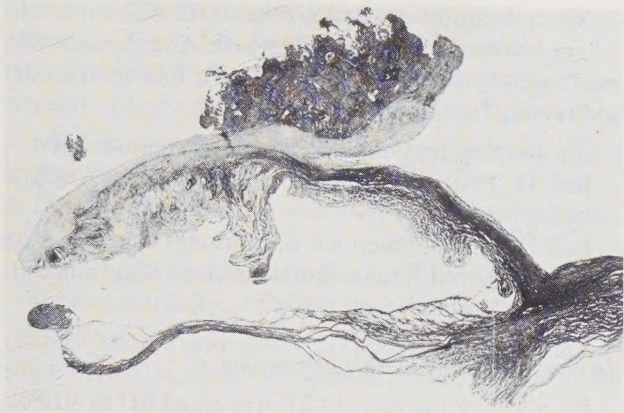


Abb. 1. AZ 460/77. Thrombotische Endokarditis der Mitralis mit beginnender Organisation des Thrombus und leichter Sklerose der Klappe. Vergrößerung 8fach.

35jährige Frau, geb. 1940: *Anamnese:* Im Herbst 1974 rasch zunehmende Lymphknotenschwellung der rechten Halsseite. Histologisch handelt es sich um ein hellzelliges Karzinom. Trotz intensiver Abklärung bleibt der Ausgangspunkt unklar. Am 5. Febr. 1975 verliert die Patientin vorübergehend das Bewusstsein, anschliessend motorische Aphasie und Hemiplegie links. Als Ursache vermutet man eine Metastase im Hirnstammbereich. Die Laborbefunde weisen auf eine disseminierte intravasale Gerinnung hin. Zwei Tage später stirbt die Patientin. Die *Autopsie* (AZ 235/75) lässt den Primärtumor nicht mit Sicherheit erkennen; vieles spricht für ein Bronchuskarzinom. Klar und eindrücklich sind aber die Befunde am Herzen: An Mitral- und Aortenklappen besteht ein TE. Embolien haben Infarkte in Hirn, Herz, Nieren und Milz verursacht. Gleichzeitig kann eine massive intravasale Gerinnung nachgewiesen werden.

Diese überraschenden Befunde veranlassten uns, im Sektionsgut unseres Instituts die Antwort auf folgende Fragen zu suchen:

- 1. Wie häufig ist die TE?
- 2. Welches ist ihre klinische Bedeutung?
- 3. Welche Beziehung besteht zu den malignen Tumoren?
- 4. Ist das gemeinsame Vorkommen von TE und disseminierter intravasaler Gerinnung (DIG im Text) Zufall oder Notwendigkeit?

Patienten und Methode

Am Institut für Pathologie der Universität Zürich wurden in den Jahren 1973–1976 6275 Autopsien durchgeführt und dabei die Diagnose TE in 93 Fällen gestellt. Nach histologischer Untersuchung mussten wir 46 Fälle der Studie aus folgenden Gründen ausschliessen:

- Bei 30 war kein Präparat der Klappe vorhanden.
- 2 mussten als sogenannte «geheilte Formen» betrachtet werden (vollkommen organisierter Thrombus) und konnten von anderen abgelaufenen Endokarditiden nicht mit Sicherheit unterschieden werden.
- 5 zeigten histologisch unveränderte Klappen ohne Thrombus.
- In 3 Fällen war das Klappengewebe entzündlich verändert und das Endothel exulzeriert, so dass die Diagnose einer bakteriellen Endokarditis gestellt werden musste.
- 6mal war die TE nur im rechten Vorhof und/oder auf der Trikuspidalklappe lokalisiert; somit ist die Wahrscheinlichkeit gross, dass es sich um traumatische, katheterbedingte Läsionen handelte.

Es blieben uns schliesslich 47 Fälle mit histologisch eindeutiger TE (0,7% aller Autopsien). 30 dieser 47 Patienten litten an Malignomen.

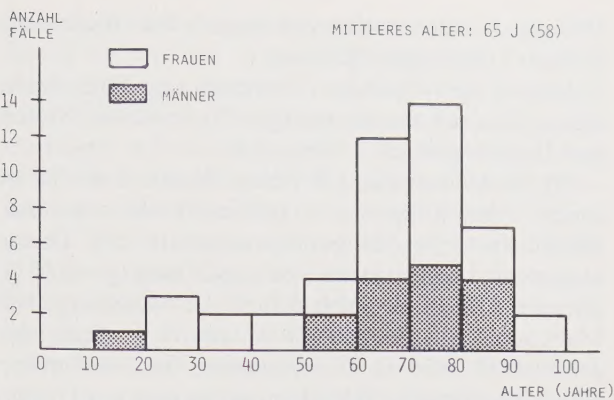


Abb. 2. Geschlechts- und Altersverteilung der 47 Patienten mit thrombotischer Endokarditis.

Das Durchschnittsalter beträgt 65 Jahre. Die Alters- und Geschlechtsverteilung zeigt Abb. 2. Die Frauen überwiegen im Verhältnis 2:1.

Wir suchten in allen Organen nach Infarkten, die als Folge der TE interpretiert wurden, wenn keine andere Emboliequelle vorlag. In vielen Fällen war die Struktur des Embolus direkt mit der des Klappenthrombus vergleichbar. Gleichzeitig suchten wir nach DIG, zunächst bei allen 47 Fällen mit TE, speziell aber bei 27 Fällen mit Karzinomen als Grundkrankheit. Mit dieser letzten Gruppe verglichen wir ein Kollektiv von 46 Karzinompatienten ohne TE. Die beiden Kollektive unterscheiden sich also lediglich durch das Vorhandensein oder Fehlen einer TE; bezüglich Alter, Geschlechtsverteilung und Karzinomlokalisierung bestehen dagegen keine wesentlichen Unterschiede.

Wir kontrollierten in allen Fällen mindestens ein Präparat von Hirn, Herz, Lunge, Niere, Milz und Leber. In Zweifelsfällen verwendeten wir neben den Routinefärbungen Masson-Trichrom- und Phosphor-Wolframsäure-Färbungen. Den Nachweis der DIG betrachteten wir als erbracht, wenn mindestens 1 eindeutiges Gerinnsel im betreffenden Organ nachgewiesen werden konnte.

Resultate

Thrombotische Endokarditis

Klappenbefall (Tab. 1). Die Mitralis war mit 85% weitaus die häufigste Lokalisation, gefolgt von der Aortenklappe mit 35%. Häufig waren beide Linksherzklappen gleichzeitig befallen (24%). Nur selten fanden wir Thromben auf den Klappen des rechten Herzens. In einem einzigen Fall bestand im linken Vorhof eine parietale Endokarditis. In einem Viertel der Patienten wurde der Thrombus von der Basis her organisiert, und

Tabelle 1. Verteilung des Herzklappenbefalls bei thrombotischer Endokarditis

Lokalisation der TE	Anzahl Patienten (47 = 100%)
Mitralklappen	26 (55%)
Aortenklappen	4 (9%)
Mitral- + Aortenklappen	12 (26%)
Mitral- + Trikuspidalklappen	1 (2%)
Aorten- + Trikuspidalklappen	1 (2%)
Trikuspidal- + Pulmonalklappen	1 (2%)
Mitral- + Trikuspidal- + Pulmonalklappen	1 (2%)
Linker Vorhof (Parietalendokarditis)	1 (2%)

90% der befallenen Klappen zeigten eine mehr oder weniger ausgeprägte Sklerose.

Infarkte als Folgen der TE. Gehirn und Milz wiesen mit je 23% der Fälle am häufigsten Infarkte auf. Nieren und Herz folgten mit 17 bzw. 11%.

TE bei Malignomen (30 Fälle). Während die TE in unserem Autopsiegut nur in 0,4% der Fälle vorkommt, fanden wir sie bei Malignompatienten in 1,5%. Dieser Unterschied ist statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$). Die obere Hälfte der Abb. 3 stellt die Aufteilung aller Malignome des Sektionsgutes unseres Instituts der Jahre 1973–1976 in Untergruppen dar, die untere Hälfte diejenige der 30 Malignompatienten mit TE. Die Verteilung unterscheidet sich wenig. Etwas häufiger als erwartet finden wir die TE bei Karzinomen des Magen-Darm-Traktes und der Urogenitalorgane; diese Unterschiede sind aber nicht signifikant.

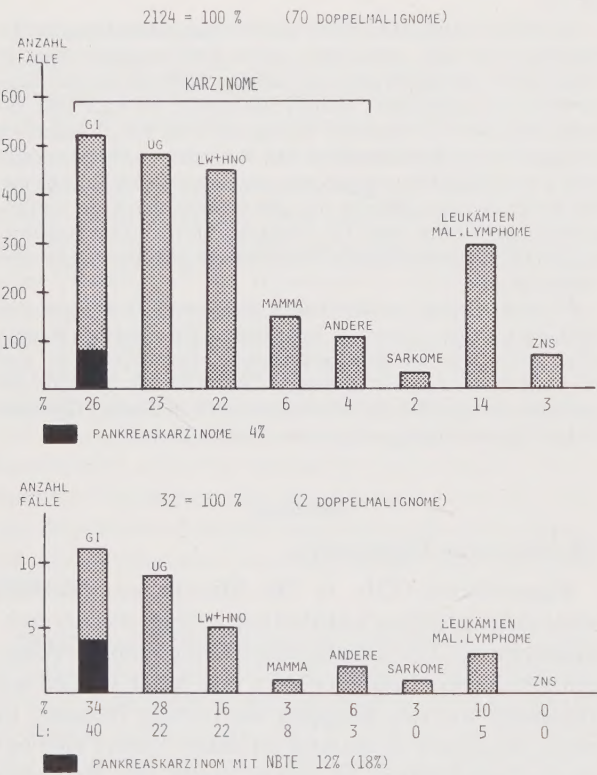


Abb. 3. – Oben: Verteilung aller Malignome im Sektionsgut der Jahre 1973–1976 im Institut für Pathologie der Universität Zürich. – Unten: Verteilung der Malignome mit thrombotischer Endokarditis im gleichen Kollektiv. – GI = Gastrointestinaltrakt, UG = Urogenitalorgane, LW = Luftwege, HNO = Hals-Nase-Ohren, ZNS = Zentralnervensystem, L = Literaturangaben (s. Text).

TE bei Patienten ohne Malignom. In 10 Fällen stand ein schwerer Infekt im Vordergrund, meistens eine Pneumonie, 2mal eine akute Pyelonephritis. Bei 3 Fällen wurde ein posttraumatischer Zustand durch die TE kompliziert, 4 Patienten wiesen Enzephalomalazien oder Enzephalorrhagien auf, 3 litten an einem chronischen entzündlichen Prozess. 10 Patienten sind in einem Schockzustand gestorben.

Klinisch-pathologische Korrelation. Den Sektionsaufträgen konnten wir folgende klinische Angaben entnehmen, die wir rückblickend mit der TE in direkten oder indirekten Zusammenhang brachten:

- Ein systolisches Geräusch wurde 4mal auskultiert.
- Bei 11 Patienten wurden neurologische Ausfälle nachgewiesen.
- In 2 Fällen, in denen wir autopsisch Niereninfarkte fanden, waren Kreuzschmerzen bzw. Makrohämaturie erwähnt worden.

Disseminierte intravasale Gerinnung

Bei den 47 Patienten mit TE war eine DIG in 30 Fällen (64%) nachweisbar. Dabei fanden wir sie bei den Malignomfällen in 70% (21/30), bei den Nicht-Malignompatienten nur in 53% (9/17). Deutlicher wird der Unterschied, wenn wir die 27 Karzinompatienten mit TE mit den 46 Karzinomfällen ohne TE vergleichen: Den 70% (19/27) DIG der Fälle mit TE stehen bloss 28% (13/46) der Karzinomfälle ohne TE gegenüber. Dieser Unterschied ist statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$) (Abb. 4).

In Tabelle 2 sind die Resultate, bezogen auf Lokalisation der Mikrothromben, zusammengefasst. An erster

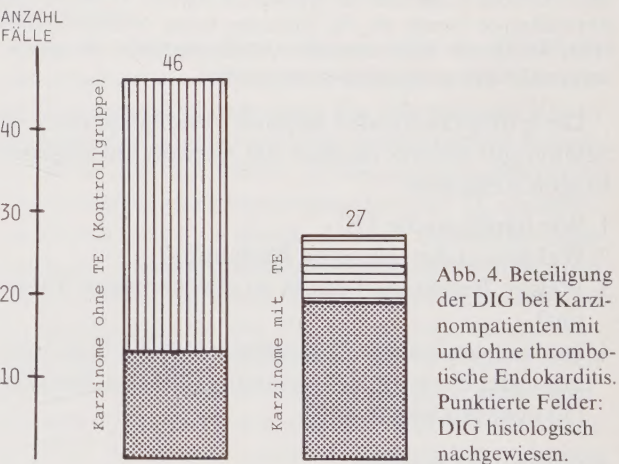


Abb. 4. Beteiligung der DIG bei Karzinompatienten mit und ohne thrombotische Endokarditis. Punktierte Felder: DIG histologisch nachgewiesen.

Tabelle 2. Lokalisation der Mikrothromben bei 43 Patienten mit disseminierter intravasaler Gerinnung

Organ	Anzahl Patienten (43 = 100%)
Herz	21 (49%)
Niere	20 (47%)
Lunge	18 (42%)
Leber	10 (23%)
Gehirn	7 (16%)
Milz	5 (11%)
Nebenniere	5 (11%)
Pankreas	4 (9%)
Darm	1 (2%)
Schilddrüse	1 (2%)
Lymphknoten	1 (2%)

Stelle steht das Herz (49%), gefolgt von Niere, Lunge, Leber, Gehirn, Milz, Nebenniere und Pankreas.

Bei 7 der 43 Patienten mit histologisch nachgewiesener DIG liessen die Laborwerte eine DIG vermuten:

- 6 Patienten zeigten eine Thrombozytopenie.
- Alle 7 einen tiefen Fibrinogenspiegel.
- Die Prothrombinzeit war bei 6 Patienten spontan verlängert.
- Die Thrombinzeit bzw. die partielle Thromboplastinzeit war bei je 1 Patienten verlängert.

In 2 Fällen wurde eine Verbrauchskoagulopathie klinisch vermutet, aber histologisch gelang der Nachweis nicht.

Diskussion

Weitaus häufigster Sitz von Klappenthromben ist die Mitralklappe, oft zusammen mit der Aortenklappe. Wir sehen eine Erklärung dafür in der Tatsache, dass 90% der befallenen Klappen sklerotisch verändert waren und dass die Klappensklerose links ausgeprägter als rechts vorkommt. Andererseits treten Thromben bei tierexperimentell erzeugter TE beidseits oder sogar rechts gehäuft auf [13, 21]. Es erstaunt daher nicht, dass – gerade bei unseren jüngsten Patienten mit zarten Klappen – Trikuspidalis und Pulmonalklappen ebenso oft befallen sind wie die Linksherzklappen. Eine Klappensklerose ist offenbar keine unerlässliche Voraussetzung für das Entstehen einer TE, sie begünstigt aber die Fibrinauflagerung.

Unsere Resultate zeigen eindrücklich, dass die TE kein bedeutungsloser Zufallsbefund ist. 12 unserer 47 Patienten mit TE sind an deren Folgen gestorben (Abb. 5). Unmittelbare Todesursachen waren Hirn- und Herzinfarkte, in 4 Fällen beide zusammen. Die Lungenembolien haben wir nicht berücksichtigt, weil an unserem Material andere Emboliequellen des ganzen Venensystems nicht mit genügender Sicherheit ausgeschlossen werden können. Die Neigung der TE zur Embolisierung ist offensichtlich, auch wenn in unserem Krankengut Infarkte prozentual seltener waren als in Statistiken anderer Autoren [7, 15, 18, 23, 24]. Diese Unterschiede könnten zum Teil unseren strikten Kriterien zugrundeliegen. Trotz ihren ernsthaften embolischen Komplikationen wurde die TE bis vor kurzem

fast ausschliesslich am Sektionstisch diagnostiziert [10]. Einzig ESTEVEZ und CORYA [12] berichteten 1976 über einen 34jährigen Patienten, bei dem wegen neurologischer Ausfälle eine Emboliequelle gesucht wurde. Man entdeckte echokardiographisch Auflagerungen und verminderte Motilität der Mitralklappe, welche 8 Monate nach dem Hirninfarkt durch eine Prothese ersetzt wurde. Ihre histologische Untersuchung ergab eine TE in Organisation. Ähnliche Veränderungen, die auf ein längeres Bestehen der Klappenthromben hinweisen, fanden wir in 12 unserer 47 Fälle.

Die klinische Diagnose der TE und ihre Behandlung bleibt aber eine seltene Ausnahme. Bei unseren 47 Patienten wurde die TE nie als differentialdiagnostische Möglichkeit erwähnt.

Wann sollten wir daran denken? – Im ganzen Sektionsgut ist die TE selten: Unsere 0,7% entsprechen etwa den Angaben der Literatur [7, 15, 18, 23, 24]. Aber die Verteilung ist inhomogen: Liegt als Grundkrankheit ein Malignom vor, so steigt die Wahrscheinlichkeit aufs Doppelte. Darin liegt die Berechtigung der Bezeichnung «paraneoplastische Endokarditis». Innerhalb der Malignompatienten bestehen ebenfalls Unterschiede, indem Patienten mit Karzinomen des Gastrointestinaltraktes, vor allem des Pankreas, häufiger als erwartet eine TE aufweisen (s. Abb. 3). Schon 1969 erkannte BRYAN [7], dass Patienten mit Karzinomen der Verdauungsorgane besonders gefährdet sind. Nach ROHNER et al. [23] sollen verschleimende Karzinome am häufigsten von einer TE begleitet werden. In unserer Serie ist diese Häufung allerdings nicht erkennbar.

Was ist nun aber der kleinen heterogenen Restgruppe der Nicht-Malignompatienten gemeinsam? – In allen Fällen verursacht das Grundleiden (Trauma, Infekt, Malazie, chronische Entzündung) einen Gewebeschaden. 10 der 17 Patienten haben zudem einen Schockzustand durchgemacht. Es ist bekannt, dass Gewebsschädigung und Schock eine DIG verursachen können [4, 8, 9, 16, 19]. MITTERMAYER et al. [21] brachten Ratten durch Endotoxin oder Trauma in einen Schockzustand. Bei der Obduktion konnten sie bei mehr als der Hälfte der Tiere eine TE nachweisen und bei allen eine DIG. Nach Auffassung dieser Autoren bewirkt der Schockzustand eine Hyperkoagulabilität, die sich als DIG manifestiert. Ausserdem schädigt das Endotoxin das Klappenendothel. Die erhöhte Thrombosebereitschaft wird daher zusätzlich lokal an der mechanisch am meisten beanspruchten Stelle (Schliessungsrand der Klappen) als TE manifest.

Auf einen Hyperkoagulabilitätszustand bei Malignompatienten, die nach unseren Resultaten für TE besonders anfällig sind, weisen klinische Arbeiten hin [11, 20, 22]: Bei vielen Malignompatienten wurden erhöhte Gerinnungsfaktoren und eine Thrombozytose nachgewiesen. Zur Erklärung dieses Zustandes wurde folgende Hypothese geäussert: Der Tumor führt zu Nekrosen, Thromboplastin wird frei, und eine unterschwellige DIG setzt ein. Kompensatorisch werden Ge-

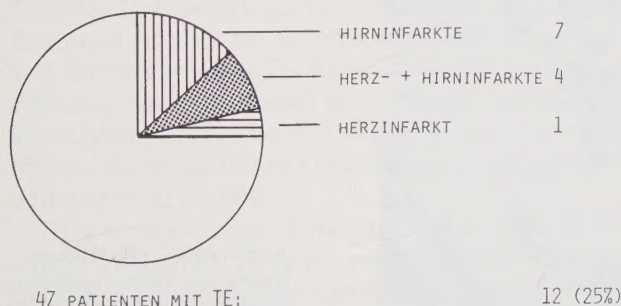


Abb. 5. Zerebrale und kardiale Komplikationen der thrombotischen Endokarditis bei 47 Patienten.

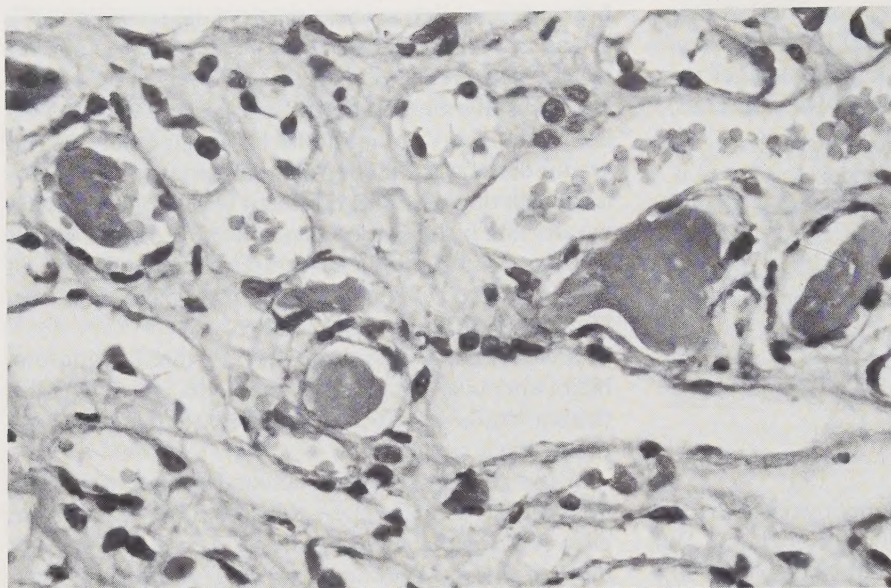


Abb. 6. AZ 235/75. Mikrothromben in peritubulären Kapillaren (Vasa recta) der Niere. Vergrößerung 400fach.

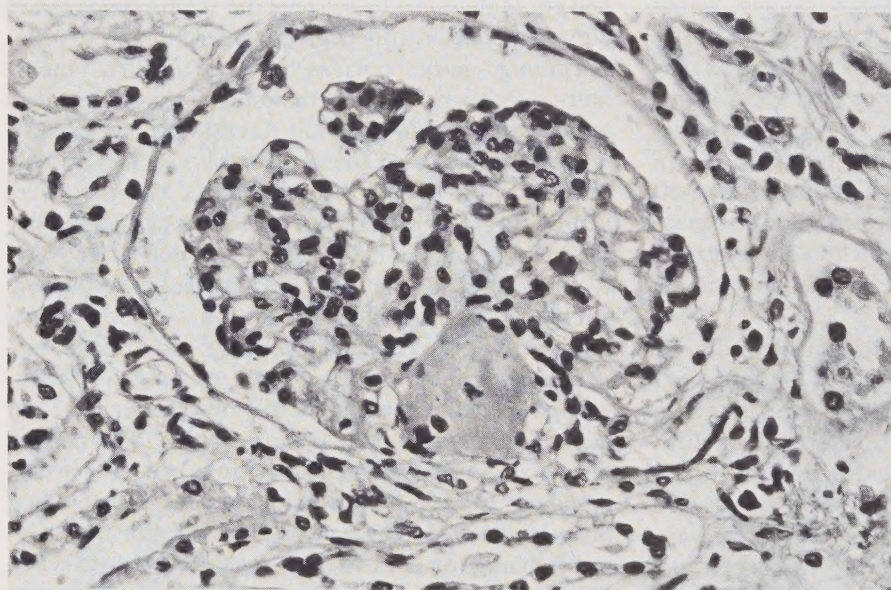


Abb. 7. AZ 1218/75. Hyaliner Thrombus in einem Nierenglomerulum. Vergrößerung 320fach.

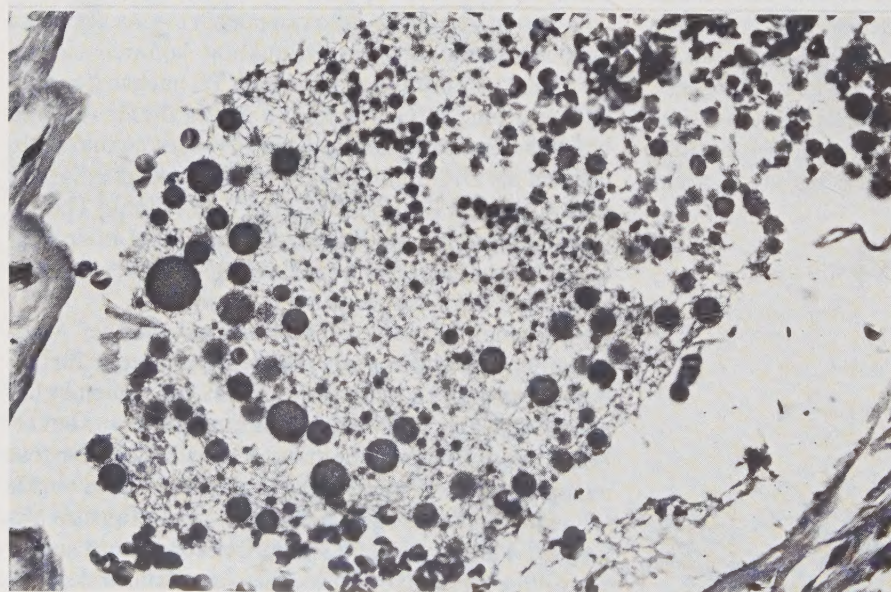


Abb. 8. AZ 817/77. Hyaline Kugeln und Sterne («globular hyaline microthrombi») in einer Nierenvenole. Vergrößerung 400fach.

rinnungsfaktoren und Thrombozyten überproduziert. Das Resultat ist ein labiles Gleichgewicht mit Neigung zu Thrombose, vor allem zu DIG.

Somit dürfte mit grosser Wahrscheinlichkeit bei den beiden wichtigsten Patientengruppen unseres Kollektivs, nämlich bei den Patienten mit Malignom und TE oder mit Schock und TE, die Hyperkoagulabilität die wesentlichste Rolle spielen.

Aus diesem Grund suchten wir in unseren Fällen ganz besonders nach Zeichen einer DIG als morphologischer Ausdruck der Hyperkoagulabilität. Dabei sind wir auf ein wichtiges Problem gestossen: Können wir intravasale Gerinnsel von Mikroembolien unterscheiden? Genau genommen nur in der Niere, wo zwei Kapillarnetze hintereinander geschaltet sind: Gerinnsel im zweiten (peritubulären) Netz sind sicher Thromben (Abb. 6), denn auch noch so kleine Embolien würden spätestens im Glomerulum steckenbleiben. Trotzdem betrachteten wir verlegte Glomerulumschlingen wegen ihres kleinen Gefässkalibers als intravasale Gerinnsel (Abb. 7). Bei den übrigen Organen haben wir das gleiche Vorgehen angewandt, indem wir die grösseren Gerinnsel als Embolien und die kleineren (in den Venolen, Kapillaren und Arteriolen) als Mikrothromben deuteten. Unseres Wissens ist es nicht möglich, eine scharfe Grenze zwischen beiden zu ziehen. Eindeutig lokal entstanden sind aber die subendothelialen Fibrinablagerungen, die wir also auch als Zeichen der DIG betrachteten. Kleine hyaline Kugeln, die bei 8 Fällen in Gefässen des Gehirns, der Niere, der Leber oder der Milz vorhanden waren (Abb. 8), wurden schon von BLEYL und ROSSNER [5] beschrieben. Die Autoren stellten elektronenmikroskopisch fest, dass diese rundlichen, manchmal auch sternförmigen Gebilde aus Übergangsprodukten von Fibrinogen und Fibrin sowie aus Fibrinabbauprodukten bestehen. Diese finden sich oft vermehrt im Blut von Patienten mit DIG, so dass diese hyalinen Kugeln (globular hyaline microthrombi) nach Auffassung von BLEYL und ROSSNER als morphologisches Äquivalent der DIG gedeutet werden dürfen.

Eine weitere Fehlerquelle bilden lokale Kreislaufstörungen, die über die Stase zu lokalen intravasalen Gerinnseln führen und eine Hyperkoagulabilität vortäuschen können. Aus diesem Grund schlossen wir z. B. die Lunge in allen Fällen von Thrombo- und/oder Tumorembolien aus. Unsere Überlegung war, dass distal der Embolie die Blutsäule gerinnt; ein Schnitt durch dieses Gerinnsel ist aber bei entsprechendem Kaliber nicht von einem Thrombus im Rahmen der DIG zu unterscheiden. Auch Gerinnsel in der Nachbarschaft von Entzündungsherden oder Tumorgewebe wurden als örtliche Komplikationen (Wandschädigung) interpretiert und nicht als DIG.

Trotz diesen strengen Kriterien fanden wir in 30 unserer 47 Fälle mit TE (64%) eine DIG. In einer vergleichbaren Studie kamen KIM et al. [15] zu einem ähnlichen Resultat: In ihrem Sektionsgut war eine DIG aber nur in 50% der Fälle mit TE nachweisbar, dies vor

allem in Herz, Niere und Lunge, was unsere Resultate auch zeigen (s. Tab. 2).

Vergleichende Untersuchungen an zwei Gruppen von Karzinompatienten mit bzw. ohne TE bestärken uns in der Annahme, dass TE und DIG eine gemeinsame Grundlage haben, nämlich die Hyperkoagulabilität. Zeichen einer DIG finden sich bei Karzinompatienten mit TE signifikant häufiger als bei Karzinompatienten ohne TE (s. Abb. 4).

Eine positive Korrelation zwischen pathologisch-anatomischen und klinischen Befunden war nur bei wenigen Patienten vorhanden: Bloss in 7 unserer 43 Fälle mit histologisch nachgewiesener DIG war die Verbrauchskoagulopathie klinisch fassbar. Dass wir andererseits bei 7 von 9 Patienten mit labormässig belegter Verbrauchskoagulopathie histologisch massenhaft Thromben fanden, spricht aber für die Zuverlässigkeit unserer Methode. Kleine Gerinnsel können postmortal zersetzt werden; dies dürfte erklären, warum wir sie bei zwei Patienten nicht fanden, bei denen der Kliniker sie erwartet hatte.

Zusammenfassend ist zu betonen, dass die TE wohl selten auftritt, aber ernsthafte Folgen haben kann. Man sollte besonders daran denken, wenn arterielle Embolien bei Malignompatienten auftreten und gleichzeitig Zeichen einer Verbrauchskoagulopathie bestehen. Therapeutische Konsequenzen hat die Diagnose heute allerdings leider nur in Ausnahmefällen.

- 1 von Albertini A.: Pathologie des Endokards. In: Das Herz des Menschen, Bd. II, S. 605–642. Thieme, Stuttgart 1963.
- 2 Allen A. C., Sirota J. H.: The morphogenesis and significance of degenerative verrucal endocardiosis. *Amer. J. Path.* 20, 1025–1056 (1944).
- 3 Angrist A. A., Oka M., Nakao K., Marquiss J.: Studies in experimental endocarditis: Production of valvular lesions by mechanisms not involving infection or sensitivity factors. *Amer. J. Path.* 36, 181–200 (1960).
- 4 Bergentz S. E.: On bleeding and clotting problems in post-traumatic states. *Crit. Care Med.* 4, 41–45 (1976).
- 5 Bleyl U., Rossner J. A.: Globular hyaline microthrombi: their nature and morphogenesis. *Virchows Arch. Abt. A* 370, 113–128 (1976).
- 6 Böhmig R., Klein P.: Endocarditis verrucosa simplex. In: Pathologie und Bakteriologie der Endokarditis, S. 118–126. Springer-Verlag, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1953.
- 7 Bryan C. S.: Nonbacterial thrombotic endocarditis with malignant tumors. *Amer. J. Med.* 46, 787–793 (1969).
- 8 Coccheri S., Testa C.: Capillary thromboses as a factor in the evolution of traumatic brain lacerations. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* 34, 362 (1975).
- 9 Colman R. W., Robboy J., Minna J. D.: Disseminated intravascular coagulation: an approach. *Amer. J. Med.* 52, 679–687 (1972).
- 10 Cryer P., Kissane J.: Marantic endocarditis. *Amer. J. Med.* 56, 871–878 (1974).
- 11 Davis R. B., Theologides A., Kennedy B. J.: Comparative studies of blood coagulation and platelet aggregation in patients with cancer and non-malignant diseases. *Ann. intern. Med.* 71, 67–80 (1969).
- 12 Estevez C. M., Corya B. C.: Serial echographic abnormalities in nonbacterial thrombotic endocarditis of the mitral valve. *Chest* 69, 801–804 (1976).

- 13 Freudenberg N., Madreiter J., Mittermayer C.: Experimental investigations into pathogenesis of endocarditis due to shock. *Beitr. Path.* 155, 248–262 (1975).
- 14 Gross L., Friedberg Ch. K.: Nonbacterial thrombotic endocarditis: classification and general description. *Arch. intern. Med.* 58, 620 (1936).
- 15 Kim H. S., Susuki M., Lie J. D., Titus J. L.: Nonbacterial thrombotic endocarditis and disseminated intravascular coagulation. *Arch. Path. Lab. Med.* 101, 65–68 (1977).
- 16 Lasch H. G., Heene D. L., Huth K., Sandritter W.: Pathophysiology, clinical manifestations and therapy of consumption-coagulopathy. *Amer. J. Path.* 20, 381–391 (1967).
- 17 Libman E., Sacks B.: A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Arch. intern. Med.* 33, 701 (1924).
- 18 McDonald R. A., Robbins S. L.: The significance of nonbacterial thrombotic endocarditis. An autopsy and clinical study of 78 cases. *Ann. intern. Med.* 46, 255–273 (1957).
- 19 McGauley J. L.: Intravascular coagulation following trauma. *J. Neurosurg.* 44, 400 (1976).
- 20 Miller S. P., Sanchez-Avalos J., Stefanski T., Zuckermann L.: Coagulation disorders in cancer. *Cancer (Philad.)* 20, 1452–1465 (1967).
- 21 Mittermayer C., Madreiter H., Schindera F., Huth K.: Über Endocarditis verrucosa bei Schock und Verbrauchskoagulopathie. *Verh. dtsh. Ges. Path.* 55, 350–355 (1971).
- 22 Peck S. D., Reiquam C. W.: Disseminated intravascular coagulation in cancer patients: supportive evidence. *Cancer (Philad.)* 31, 1114–1119 (1973).
- 23 Rohner R. F., Prior J. T., Sipple J. H.: Mucinous malignancies, venous thromboses and terminal endocarditis with emboli: a syndrome. *Cancer (Philad.)* 19, 1805–1812 (1966).
- 24 Rosen P., Armstrong D.: Nonbacterial thrombotic endocarditis in patients with malignant diseases. *Amer. J. Med.* 54, 23–29 (1973).
- 25 Staehlin A., Rüttner J. R.: Zur Frage der Endocarditis verrucosa atypica Libman-Sacks bei Lupus erythematosus acutus und anderen Krankheiten. *Schweiz. med. Wschr.* 87, 31 (1957).

Herrn Dr. J. Schneider möchte ich für die Überlassung des Themas, aber besonders auch für seine wertvollen Ratschläge und für die Zeit, die er für diese Arbeit aufgewandt hat, danken. Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Chr. Hedinger für seine ständige Aufmunterung und Herrn Dr. A. von Hochstetter für das kritische Lesen des Manuskriptes.

Ich möchte an dieser Stelle meine Dankbarkeit auch meinen Eltern und meiner Frau bezeugen, die es mir durch ihre moralische und finanzielle Unterstützung ermöglicht haben, das Medizinstudium zu vollenden.

Curriculum vitae

Am 25. Februar 1951 wurde ich in Lausanne geboren. Die Primarschule besuchte ich in La Tour-de-Peilz VD, die Sekundarschule in Vevey. Nach bestandener Maturitätsprüfung Typ A am Kantonalen Gymnasium in Lausanne immatrikulierte ich mich im Herbst 1969 an der Medizinischen Fakultät der Universität Lausanne. Im Frühjahr 1976 bestand ich das eidgenössische Staatsexamen in Lausanne und bin seither als Assistenzarzt am Institut für Pathologie der Universität Zürich tätig.

